

結核化学療法の基礎的研究

第 6 2 報

実験的結核症に於ける抗結核剤の併用効果（其の2）

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

匠 勝 則

（受付：昭和30年8月10日）

緒 言

前報に於て私は現存の抗結核剤即ち SM, IN AH, PAS, TBI, OM 及び Sulzol の単独投与と OMを中心とした併用投与の実験的海狸結核症に及ぼす治療効果を比較研究しその結果を報告した。更に本研究に於ては、前記諸種抗結核剤の種々なる組合せによる併用治療効果如何を検討し、OMを中心とした併用効果と比較したのでここにその成績を報告する。

実 験 方 法

実験方法は凡て前報の場合に準じたが薬剤の組合せ及び使用量は第1表に示す通りである。

第 1 表

実験群	動物群	薬品名	試験数	接種菌量 (H <sub>2</sub> )	一日の投与量	投与薬物総量	投期与間 (日)	実験間 (日)
併 用 投 与 群	a	PAS + S M	4	1.0mg	200 20 mg	7,000 700 mg	35	56
	b	PAS + TBI	4	1.0mg	200 10 mg	7,000 350 mg	35	56
	c	PAS + INAH	4	10. mg	200 10 mg	7,000 350 mg	35	56
	d	TBI + INAH	4	1.0mg	10 10 mg	350 350 mg	35	56
	e	TBI + S M	4	1.0mg	10 20 mg	350 700 mg	35	56
	f	OM + S M	4	1.0mg	100 20 mg	3,500 700 mg	35	56
	g	OM + TBI	4	1.0mg	100 10 mg	3,500 350 mg	35	56
	h	OM + INAH	4	1.0mg	100 10 mg	3,500 350 mg	35	56
	i	INAH + S M	4	1.0mg	10 20 mg	350 700 mg	35	56
	j	PAS + O M	4	1.0mg	200 100 mg	7,000 3,500	35	56
	k	非 治 療	4	1.0mg	•	•	•	56

## 実験成績

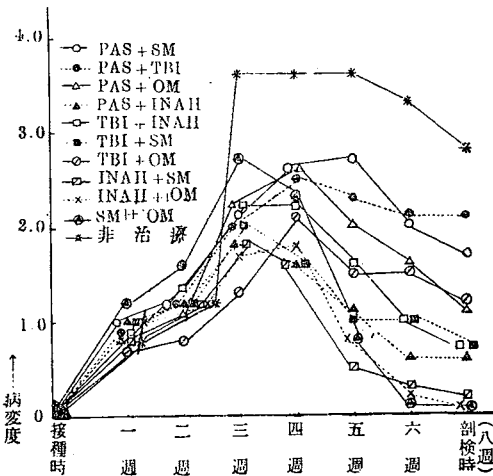
### 1 体重の変遷：(第1図参照)

各群共菌接種後2週(薬剤投与しない期間)～4週迄は一樣に体重増加を示し、第5週に於ては何れの群も減少を示したが第6週以降には再び各群共増加を示している。体重増加程度は  $PAS+INAH>INAH+SM=OM+INAH, OM+SM>PAS+SM>OM+TBI>PAS+OM>TBI+INAH=OM+TBI>PAS+TBI$  投与群>非治療群の順であつた。

### II 菌接種局所病変の推移：(第2図参照)

菌接種局所の治癒傾向は何れの群でも菌接種後5～6週目(薬剤投与後3～4週)頃より見られ、非治療群に比し治療群ではその治癒傾向大きく、特にOM併用投与群はPAS併用投与群に比し遙かに大であつた。

第2図 菌接種局所の平均病変度



### III 局所リンパ腺病変の推移(第3図参照)

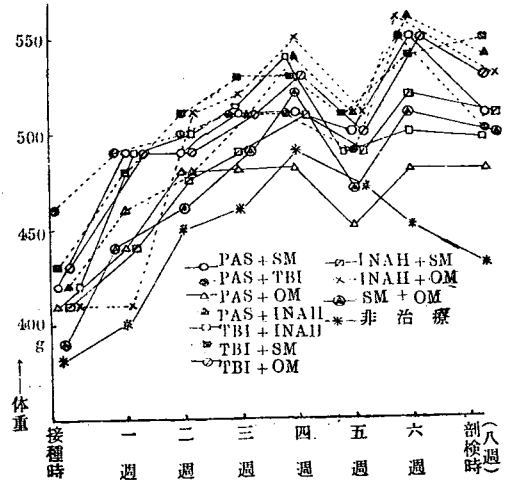
菌接種部位に接する左鼠蹊部リンパ腺腫脹は薬剤投与後1～2週目より縮少しはじめた。その程度及び経過は各治療群によつて大差を認めなかったが、非治療群との間には著変を認めた。

### IV 剖検時に於ける肉眼的所見(第4図参照)

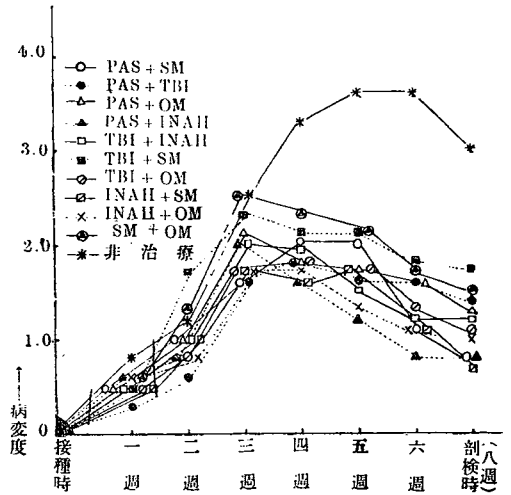
#### 脾臓

脾臓に於ては  $INAH+SM>OM+SM=OM$

第1図 薬剤併用投与群の体重の変遷  
(平均体重)



第3図 菌接種部所属リンパ腺の平均病変度



$+INAH>PAS+INAH>TBI+INAH>OM+TBI, TBI+SM, PAS+OM, PAS+SM>PAS+TBI$  投与群の順に効果を認め、何れの投与群も非治療群より病変軽度であつた。

#### 肺臓

肺臓に於ては  $OM+INAH=INAH+SM=OM+SM>PAS+SM, PAS+INAH, TBI+INAH, TBI+SM>PAS+TBI, PAS+OM,$

OM+TBI 投与群の順に効果を認め、何れの投与群も非治療群より病変軽度であつた。

肝 臓

肝臓に於ては INAH+SM, OM+SM>OM

+INAH>PAS+INAH, TBI+INAH, TBI+SM>PAS+SM>PAS+OM>OM+TBI>PAS+TBIの順に効果を認め、何れの投与群も非治療群より病変軽度であつた。

第4図 各臓器の病変度（非治療群の平均病変度を10%とす）

動物群	海 豚 数	投 与 薬 物	1 日 量	平 均 病 変 度 (％)														
				脾 臓					肺 臓					肝 臓				
				20	40	60	80	100	20	40	60	80	100	20	40	60	80	100
a	4	P A S + S M	200mg 20mg	■					■					■				
b	4	P A S + T B I	200mg 10mg	■	■				■					■	■			
c	4	P A S + I M A H	200mg 10mg	■					■					■				
d	4	T B I + I N A H	10mg 10mg	■					■					■				
e	4	T B I + S M	10mg 20mg	■	■				■					■				
f	4	OM + SM	100mg 10mg	■					■					■				
g	4	OM + T B I	100mg 10mg	■	■				■					■	■			
h	4	OM + I N A H	100mg 10mg	■					■					■				
i	4	I N A H + S M	10mg 20mg	■					■					■				
j	4	P A S + OM	200mg 100mg	■	■				■					■				
k	4	非 治 療	•	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

## V 病理組織学的所見

組織学的には、肉眼的所見と略一致した所見を呈し、治療群は、非治療群に比し、病変度は軽度であり、病巣の治癒傾向も大であつた。之を治療群別、臓器別、及び病巣所見別に示したのが第5図である。

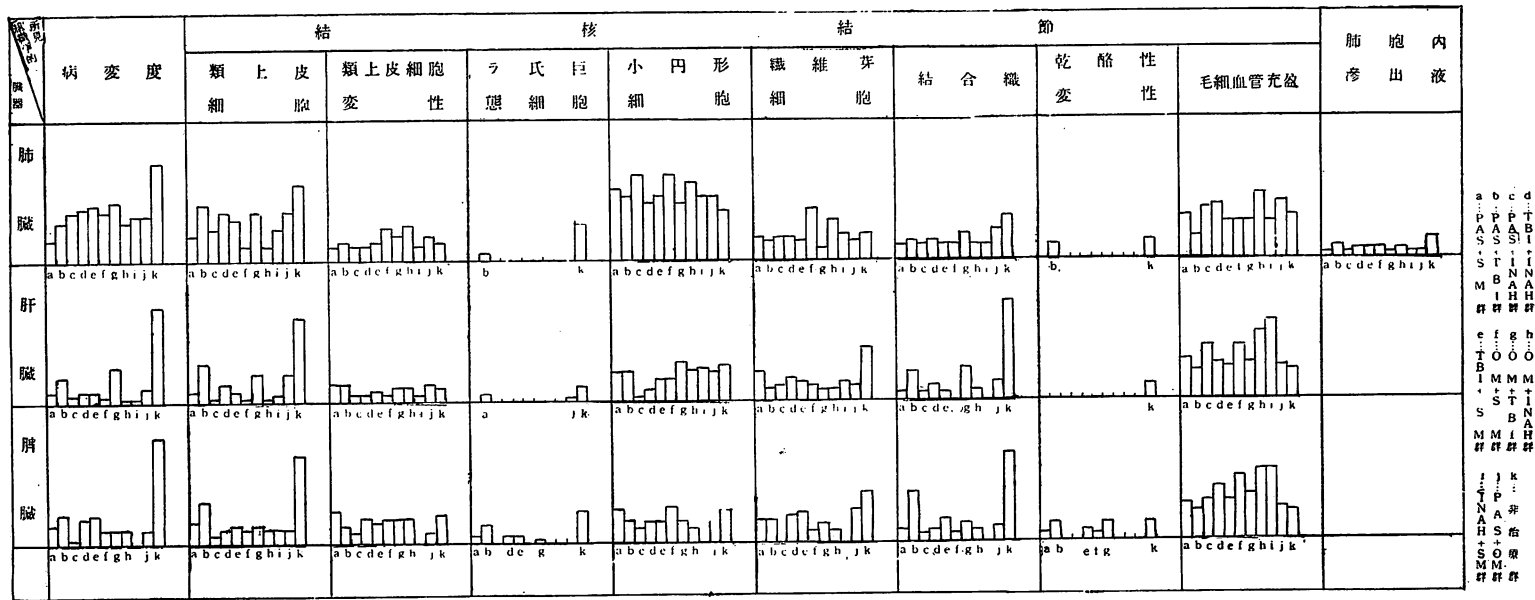
病変度：各臓器共、治療群の病変度は、非治療群に比し、軽度で、特に肝臓、及び脾臓に於て、其の傾向大であり、SM+INAH 併用治療群では、脾臓に於て、病変は認められなかつ

た。

結核結節：類上皮細胞増殖は、病変度同様、治療群に於ては軽度で、特に OM+SM、及び OM+INAH に於ては少い傾向であつた。同細胞の変性に於ては、有意の差は認められなかつた。

小円形細胞浸潤では、肝臓及び脾臓に於ては PAS + INAH 併用治療群では稍少い傾向を示したが、他治療群では特に有意の差は認め難い。線維芽細胞増殖は、肺臓では OM+SM、及

第5図 組織学的所見



びOM+INAH 併用治療群では、非治療群に比し、稍高度なるも、他臓器に於ては、非治療群の方が強く、此の傾向は、結合組織増殖に於て特に著明であつた。乾酪変性は、肺では、PAS+TBI, 脾では PAS+SM, PAS+TBI, TBI+SM, OM+SM 及び OM+TBI の治療群に軽度で認められた。

結核結節の毛細血管充盈は、OM+INAH 及び、INAH+SM の両併用治療群は、他併用治療群に比べて強い傾向を示した。

肺胞内浸出液：治療群に於ては有意の差は認められなかつたが非治療群よりは軽度であつた。

VI 臓器内抗酸菌の定量培養成績(第2表)  
 発生集落数を見るに脾では、INAH+SM<PAS+INAH<OM+INAH<TBI+INAH<OM+SM<PAS+OM<TBI+SM<PAS+TBI<PAS+OM<OM+TBI投与群<非治療群、肺ではINAH+SM=OM+INAH=PAS+INAH=PAS+OM<OM+SM<TBI+INAH<OM+TBI, TBI+OM<PAS+SM<PAS+TBI<TBI+SM 投与群 < 非治療群、肝ではINAH+SM=OM+INAH=PAS+INAH<OM+SM=PAS+SM<TBI+INAH<TBI+SM<PAS+OM<OM+TBI<PAS+TBI<非治療群の順となつた。

第2表 臓器(0.1gm)中の結核菌培養成績(判定培養5週間後)

動物群	臓器名 試験管番号 海猿番号 投与薬物 (1日量)	脾 臓				肺 臓				肝 臓			
		1	2	3	合 計	1	2	3	合 計	1	2	3	合 計
a	PAS(200)mg + S M (20)mg	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	10	10	10	10	10	10	30	3	2	0	5
		3	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1
		4	28	25	18	71	0	0	0	1	0	2	3
b	PAS(200)mg + T BI (10)mg	1	30	20	20	70	7	11	6	24	41	44	25
		2	3	4 C	1	8 C	0	0	0	0	43	50	C
		3	20	20	20	60	0	0	0	0	7	12	7
		4	25	C	30	55C	0	0	1	1	8	8	C
c	PAS(200)mg + INAH(10)mg	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
d	T BI (10)mg + INAH(10)mg	1	20	10	10	40	3	2	4	9	8	10	4
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	12	4	2	18	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
e	T BI (10)mg + S M (20)mg	1	38	C	45	83C	0	0	0	0	0	C	0
		2	1	8	5	14	27	21	15	63	6	4	2
		3	4	9	9	22	0	0	0	0	0	7	4
		4	C	0	6	6 C	0	0	0	0	0	0	0
f	O M(100)mg + S M (20)mg	1	0	0	0	0	0	1	0	1	C	0	2 C
		2	1	0	C	1 C	0	0	0	0	0	0	0
		3	C	31	42	73 C	2	2	1	5	3	C	2
		4	2	4	2	8	0	0	C	0 C	2	0	C
g	O M(100)mg + T BI (10)mg	1	54	56	100	210	0	0	0	0	29	23	30
		2	C	49	67	116C	0	0	14	14	C	37	25
		3	65	100	C	165 C	8	0	0	8	3	4	5
		4	10	C	0	10C	C	0	0	0 C	C	5	5

h	O M(100)mg + INAH(10)mg	1	2	3	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	1	0	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0
i	INAH(10)mg + S M (20)mg	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
j	PAS(200)mg + O M(100)mg	1	10	6	5	21	0	0	0	0	10	6	6	22
		2	29	33	32	94	0	0	0	0	6	4	7	17
		3	22	21	27	70	0	0	0	0	28	14	15	57
		4	11C	12	17	40C	0	0	0	0	6	2	4	12
k	非 治 療	1	C	500>	300>	800>C	60	40	130	230	250	150	200	600
		2	500>	300>	300>	1,100>	300	500>	300	1,100>	230	113	280	623
		3	500>	C	500>	1,000>C	50	25	170	245	300>	300>	500>	1,100>
		4	500>	500>	500>	1,500>	60	40	35	135	80	80	200>	580>

〔註：Cは雑菌を示す〕

### 小 括

以上の実験成績を要約すれば治療群と非治療群との間では前者に於て著しく病変が軽度で、特に INAH+SM 投与群では最も著明な治療効果が認められ、OM+SM 投与群及び OM+

INAH 投与群が之に続いた。SM 又は INAH に併用せる抗結核剤 OM, PAS 及び TBI の中で OMの併用が最も効果的であつた。

### 総括並びに考按

Smith & McClosky<sup>3)</sup> が実験的結核症に対する Promin と SM との併用効果を発表して以来、抗結核剤の効力増強と耐性菌発現防止乃至遅延を計り、ひいては治療効果を増大せしめるため抗結核剤の併用が試みられる様になり、之に関する報告<sup>3)4)5)6)7)8)9)10)11)12)13)15)</sup> も数多い。私も各種抗結核剤の単独並びに併用投与の治療効果について実験を行つたのであるが之を総括すると単独投与では特に SM, INAH に於てその効果著明で、次で OM>TBI>PAS>Sulzol の順を示し、更に各種の組合せに依る併用は単独投与より優秀な成績を示した。即ち OM を中心とした併用では特に OM+SM 及び OM+INAH が効果的であり、その他諸種抗結核剤の併用と比較しても INAH+SM, OM+SM, OM+INAH, PAS+INAH は同等の治療効果を認め、次で TBI+INAH>TBI+SM>PAS+SM>OM+TBI>PAS+OM>PAS+TBI の順であつた。

このことは肉眼的観察のみならず定量培養、病理組織学的所見でも裏付けられた。即ち定量培養による判定ではその効果は単独投与では INAH=SM>OM>TBI>PAS>Sulzol の順を示し、更に OM を中心とした併用投与では特に OM+SM 及び OM+INAH が最も優れ、諸種抗結核剤の併用投与との比較では INAH+SM>OM+INAH>PAS+INAH>OM+SM>PAS+SM>TBI+INAH>TBI+SM>PAS+OM>OM+TBI>PAS+TBI の順で、PAS+INAH, 又は PAS+SM よりも OM+INAH 及び OM+SM の方が良効果を収めた。病理組織学的所見でも INAH+SM 併用投与が最も効果的と認められ、之に比肩し得るものとして OM+SM 及び OM+INAH が挙げられ、稍劣るも SM 及び INAH の単独投与が極めて有効と認められた。このことは類上皮細胞の変性が著明であり、小円形細胞、繊維芽細胞の増

加、毛細血管の充盈が著しい点、肺胞内滲出液が著しく少なかった点等より証明された。又 OM を PAS と比較するに OM では肺胞内滲出液少く然も類上皮細の変性せるものを多く認めた。之を要するに SM 及び INAH は単独使用によつても優秀な効果を挙げているのであるが、更に INAH+SM が一層著明な治療成績を示した。又 PAS+TBI, PAS+OM, OM+TBI, OM+Sulzol 並びに PAS+Sulzol では SM 又は INAH の加わつたものにその効果が及ばなかつたことから SM 又は INAH の併用剤としての優秀性を知ることが出来る。

一方当教室の松田<sup>2)</sup> 及び英<sup>4)</sup> は SM, 又は

INAH を単独使用するよりも、之らと OM 或は PAS を併用する場合は結核菌の SM, 又は INAH に対する耐性出現を遅延せしめ、且 SM, 又は PAS 耐性菌による結核海猿に対しても OM は著しい効果を示すと報告して居り、私も亦本実験より OM+SM 又は OM+INAH の併用が PAS+SM 又は PAS+INAH 並びにその他の併用群より効果的であるという結論を得た。又 OM には現在迄管内並びに臨床実験に於て耐性菌の出現は認められていない<sup>6)</sup> 等の点からして OM と他種抗結核剤、特に SM 又は INAH との併用療法は結核の治療に極めて重要な位置を占めるものとする次第である。

## 結 論

私は実験的結核海猿に SM, INAH, OM, PAS, TBI 及び Sulzol を夫々単独或は各種の組合せに依る併用投与を行つてその治療効果を比較検討し次の如き結論を得た。

1) 上記薬剤を単独に投与した場合、SM が最も効果的で、INAH 之に次ぎ OM>TBI>PAS>Sulzol の順を示した。

2) OM と他種抗結核剤との併用は、各薬剤単独投与に比し効果的で、就中 OM+SM, 及び

OM+INAH が優れ、次で OM+Sulzol > OM+PAS> OM+TBI> PAS+Sulzol の順であつた。

3) 各種併用投与中、INAH+SM が最も効果的で、之に比肩し得るものは、OM+SM, OM+INAH であつた。

4) SM 又は INAH に併用せる OM, PAS 並びに TBI の中では、OM が最も有効であつた。

## 文 献

- 1) 小林喜順, 他 : 金大結研年報, 9 (下), 166, 1951.
- 2) 松田知夫 : 金大結研年報, 12 (下), 17, 1954.
- 3) Smith, W. T., McClosky, W. T. : Pub. Health. Rep., 60, 1129, 1945.
- 4) Bloch, R. G. and Vennes K. et al. : Am. Rev. Tbc., 59, 554, 1949.
- 5) Domagk, G. : Am. Rev. Tbc., 59, 554, 1949.
- 6) 東野晉信 : 金大結研年報, 9 (上), 108, 1950.
- 7) Spain, D. M. and Childress, W. G. : Am. Rev. Tbc., 63, 338, 1951.
- 8) Steenken, W. Jr., Wolinsk, E.

- and Pratt, P. C. : Am. Rev. Tbc., 64, 87, 1951.
- 9) Kolmer, J. A. : Am. Rev. Tbc., 64, 102, 1951.
- 10) 江頭靖之 : 日本病理学会誌, 40, 46, 1952.
- 11) 小林喜順 : 金大結研年報, 10, (上), 193, 1952.
- 12) 水野護 : 結核, 27, 658, 1952.
- 13) 水野護 : 結核, 28, 283, 1953.
- 14) 英軒 : 金大結研年報, 12 (下), 27, 1954.
- 15) Zerbyrowski, T. et al. : Beitr. Klin. Tbc., 111 (4), 335, 1954.